

УДК 618.3–056.5

© К. В. Тарасенко, 2013.

ПРОГРЕСУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ЗА НАЯВНОСТІ ОЖИРІННЯ І ТА ІІ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ СПОЛУЧАЄТЬСЯ З НАДМІРНОЮ ПРОДУКЦІЄЮ ЛЕПТИНУ ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ

К. В. Тарасенко

Кафедра акушерства та гінекології №1 (зав. – професор А. М. Громова), Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»; 36024, Україна, м. Полтава, вул. Шевченко, 23.
E-mail: kons-tarassenko@yandex.ru

PROGRESSION OF INSULIN RESISTANCE IN WOMEN WITH CONCOMITANT CLASS I AND CLASS II OBESITY IS ASSOCIATED WITH INCREASED PRODUCTION OF LEPTIN AND C-REACTIVE PROTEIN

K. V. Tarasenko

SUMMARY

Using immunoenzymatic analysis, the insulin resistance index – the Homeostasis Model Assessment (HOMA), leptin concentrations and biomarkers of systemic inflammation (tumor necrosis a-factor, C-reactive protein) have been investigated in a group of pregnant women with concomitant class I and class II obesity (36 women) and in a group of those with the normal body mass (21 women), in the second trimester of pregnancy. It has been found that in pregnant women with concomitant obesity the insulin resistance progresses with the body mass increase and is combined with the leptin concentration increase and development of systemic inflammation.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ I И II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОЧЕТАЕТСЯ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ЛЕПТИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

К. В. Тарасенко

РЕЗЮМЕ

У 36 беременных с ожирением I и II степени тяжести (основная группа) и у 21 беременной с нормальной массой тела (контрольная группа) во II триместре беременности исследовали показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА, содержание лептина и биомаркеры системного воспаления (туморнекротический фактор-альфа, С-реактивный белок) с помощью иммуноферментного анализа. Установлено, что у беременных с сопутствующим ожирением инсулинорезистентность прогрессирует в зависимости от увеличения массы тела и сочетается с повышением содержания лептина и развитием системного воспаления.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, лептин, С-реактивний білок.

Вагітність супроводжується суттєвими змінами всіх видів метаболізму та нейрогуморальних механізмів їх регуляції. Важливою особливістю контролю метаболічних процесів у вагітних жінок є фізіологічна інсулінорезистентність – зниження чутливості клітин до біологічних ефектів інсуліну [1], яка спрямована на підвищення надходження енергетичних субстратів у організм плоду.

Ожиріння є одним з найбільш розповсюджених захворювань, яке в наш час набуло епідемічного характеру. Провідним механізмом його розвитку і формування метаболічного синдрому вважають інсулінорезистентність [13]. У порушенні рецепторної і пострецепторної передачі гормонального сигналу значну роль відіграє лептинорезистентність [10] та підвищена продукція цитокінів [6], які ініціюють розвиток системного запалення. Але

відомості про їх участь в патогенезі ожиріння у вагітних жінок досить обмежені. Це обумовлює актуальність вивчення механізмів розвитку інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння.

Мета даної роботи – оцінити характер зміни інсулінорезистентності та її зв'язок з продукцією лептину і С-реактивного білку у вагітних жінок за наявності ожиріння I та II ступенів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 57 вагітних жінок віком від 18 до 36 років у II-III триместрах вагітності, які були на обліку в жіночій консультації міського клінічного пологового будинку м. Полтави і дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вагітних жінок розподілили на дві групи: основну і контрольну. Основна група включала 36 вагітних жінок з супутнім ожирінням

I та II ступеня тяжкості. Контрольну групу склали 21 вагітна з нормальною масою тіла. Ступінь ожиріння визначали за методом Н. С. Луценко [4]. Показник інсулінорезистентності – індекс HOMA-IR вираховували за формулою: індекс HOMA-IR=вміст глюкози (ммоль/л)×вміст інсуліну (мкОд/мл):22,5. Рівень інсуліну, лептину і С-реактивного білку (СРБ) в сироватці крові визначали натщесерце імуноферментним методом за допомогою тест-систем у відповідності до інструкції виробника («DRG», США), вміст глюкози – глюкозоксидазним методом. Обробка результатів дослідження проведена з використанням статистичної програми Statistica 6,0 (StatSoft, США). Відмінності вважали вірогідними при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати досліджень свідчать, що у вагітних з супутнім ожирінням I ступеня критерій інсулінорезистентності – індекс HOMA-IR достовірно підвищився на 72,6% порівняно з контрольною групою жінок (табл. 1). У вагітних за наявності ожиріння

II ступеня спостерігалось подальше достовірне підвищення індексу HOMA-IR на 93,4% відносно контрольних значень, що відображає зниження чутливості клітин до дії інсуліну (табл. 1). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між інсулінорезистентністю та масою тіла у вагітних ($r=0,321$; $p<0,05$). Таким чином, із збільшенням ступеня ожиріння у вагітних зростає вираженість інсулінорезистентності.

Патогенез інсулінорезистентності за наявності ожиріння досить складний, оскільки участь інсуліну в регуляції метаболічних процесів пов'язана з впливом багатьох контрінсулярних механізмів. Серед них суттєву роль відіграють гормони жирової тканини, зокрема лептин, який контролює енергетичний гомеостаз та відчуття апетиту [3, 11]. Наведені в таблиці результати досліджень свідчать про те, що вміст лептину у сироватці крові вагітних з супутнім ожирінням зростає залежно від маси тіла: за наявності ожиріння I ступеня – на 21,6%, ожиріння II ступеня – на 101,6% порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1
Клініко-біохімічна характеристика вагітних жінок з супутнім ожирінням I-II ступенів ($M\pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група (n=21)
	Ожиріння I ст. (n=22)	Ожиріння II ст. (n=14)	
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,57±0,48*	36,34±0,61*	25,11±0,52
Індекс HOMA-IR	4,47±1,31*	7,60±2,08*	2,59±0,38
Лептин, пмоль/мл	10,35±2,11	17,16±2,62*	8,51±2,12
СРБ, мг/мл	10,08±1,44	13,41±1,88*	8,79±1,01

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показниками контрольної групи ($p<0,05$).

Варто зазначити, що лептин посилює процеси вільнорадикального окиснення, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [2] і тим самим негативно впливає на обмін метаболітів між кров'ю та периферичними тканинами. Приведені відомості про тісний патогенетичний зв'язок між зміною вмісту лептину та туморнекротичного фактору-альфа (ТНФ- α), який зумовлений спільними шляхами їх утворення [14]. ТНФ- α визнано пусковим механізмом розвитку інсулінорезистентності [9]. Вміст даного цитокіну збільшується при системному запаленні у вагітних за наявності ожиріння [5]. ТНФ- α є найбільш ефективним індуктором індукцибельної NO-синтази, що сприяє утворенню цитотоксичного пероксинітрида.

Таким чином, підвищення продукції лептину у вагітних за наявності ожиріння I та II ступенів тяжкості асоціюється з прогресуванням інсулінорезистентності.

Ожиріння індукує системне запалення жирової тканини, яке супроводжується акумуляцією макрофагів та підвищенням продукції сімейства проза-

пальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α та ін.) [8, 12, 15]. Останні стимулюють синтез білків гострої фази запалення, серед яких СРБ є загально визнаним «золотим маркером» запалення. Фізіологічна вагітність характеризується підвищенням вмісту білків гострої фази, які пропонують використовувати для оцінки механізмів фетопротекції [7]. Нами встановлено, що у вагітних жінок з супутнім ожирінням вміст СРБ в сироватці крові закономірно підвищується залежно від ступеня його тяжкості: недостовірно на 14,7% у вагітних за наявності ожиріння I ступеня та достовірно у вагітних з супутнім ожирінням II ступеня порівняно з контрольною групою вагітних (табл. 1).

Отже, зростання маси тіла та прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок з супутнім ожирінням сполучене з розвитком системного запалення.

Відомо, що не існують окремі патогенетичні механізми у відриві один від одного. Паралелізм змін маси тіла, рівнів лептину та СРБ в крові переконує в тому, що їх поєднаний вплив обумовлює прогресу-

вання інсулінорезистентності у вагітних за наявності ожиріння залежно від ступеня його тяжкості.

ВИСНОВКИ

1. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних з супутнім ожирінням I та II ступенів тяжкості асоціюється з підвищенням продукції лептину та проявів системного запалення.

2. Супутнє ожиріння у вагітних сприяє трансформації фізіологічної інсулінорезистентності у її патологічну форму унаслідок підвищення синтезу лептину та реалізації механізмів розвитку системного запалення жирової тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа II / И. Балаболкин, Е. М. Клебанов // Терапевтический архив. – 2003. – № 1. – С. 72–77.
2. Вплив лептину на утворення NO, O_2^- і ONOO⁻ в ендотеліальних клітинах / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко, С. М. Самброська [та ін.] // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 13–17.
3. Лептин у хворих з метаболічним синдромом II. Характеристики лептину та рецепторів до лептину залежно від проявів метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, В. Ю. Романов, Т. В. Беляєва [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 48–53.
4. Луценко Н. С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н. С. Луценко. – Киев : Здоров'я, 1986. – 112 с.
5. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2. – С. 52–55.
6. Черешнев В. А. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.

1 (2). – С. 17–22.

7. Чистякова Г. Н. Содержание белков острой фазы в динамике физиологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 20–22.

8. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (Обзор литературы) / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 5. – С. 63–71.

9. Hotamisligil G. S. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259, № 1. – P. 87–91.

10. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children / L. A. Moreno, I. Pineda, G. Rodríguez [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2002. – Vol. 34 (7), Jul. – P. 394–399.

11. Lima M. Leptin, obesity and cardiovascular disease / M. Lima, G. Correia, W. G. Haynes // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2004. – Vol. 13. – P. 215–223.

12. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. Mc Cann, M. Desai [et al.] // J. of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.

13. Reaven G. M. Insulin resistance (compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease) / G. M. Reaven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2399–2403.

14. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- α system in obese subjects / E. Corica, A. Allegra, A. Corsonello [et al.] // Int. J. Obes Relat. Metab. Disord. – 1999. – № 23 (4). – P. 355–360.

15. Wellen K. E. Obesity – induced inflammatory changes in adipose tissue / K. E. Wellen, G. S. Hotamisligil // J. of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112. – P. 1785–1788.